

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



6 9

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/155, 47/18, 7/48, A01N 47/44		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/09974 (43) Date de publication internationale: 20 mars 1997 (20.03.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01393 (22) Date de dépôt international: 11 septembre 1996 (11.09.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/10600 11 septembre 1995 (11.09.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRE MEDIX [FR/FR]; 18, rue Saint-Mathieu, F-78550 Houdan (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GUILBAUD, Jean [FR/FR]; 34, rue des Fossés, F-78550 Houdan (FR). CLERY, Patrick [FR/FR]; 5, rue de Noailles, F-78000 Versailles (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: ANTISEPTIC SKIN CARE COMPOSITION AND METHOD FOR MAKING SAME (54) Titre: COMPOSITION DERMATOLOGIQUE ANTISEPTIQUE ET SON PROCEDE DE FABRICATION (57) Abstract <p>A skin care and/or cosmetic composition with antiseptic-type antibacterial activity for applying on a damaged or healthy skin is described, characterised in that it is in the form of an oil-in-water emulsion containing a basic chlorhexidine in the oil phase of said emulsion and a chlorhexidine salt in the aqueous phase of the emulsion, the total chlorhexidine concentration being 0.05 % to 1 % by weight, and containing 0.025 % to 1 % by weight of a chelating agent such a polyaminocarboxylic acid or a salt thereof.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention concerne une composition dermatologique et/ou cosmétologique dotée d'une activité antibactérienne de type antiseptique, destinée à être appliquée sur une peau lésée ou saine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une émulsion du type huile dans l'eau contenant de la chlorhexidine base présente dans la phase huileuse de ladite émulsion et un sel de chlorhexidine présent dans la phase aqueuse de ladite émulsion, la concentration totale en chlorhexidine étant comprise entre 0,05 % et 1 % en poids, et contenant 0,025 à 1 % en poids d'un agent chélatant tel qu'un acide polyaminocarboxylique ou l'un de leurs sels.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITION DERMATOLOGIQUE ANTISEPTIQUE ET SON PROCEDE DE FABRICATION

5 La présente invention concerne une composition dermatologique et/ou cosmétologique dotée d'une activité antibactérienne de type antiseptique, ainsi qu'un procédé pour sa fabrication.

10 Les formulations galéniques se présentant sous la forme d'émulsions de type huile dans l'eau apparaissent comme étant les mieux adaptées à la propriété recherchée de topique curatif en vue d'une application thérapeutique pour le traitement des lésions cutanées. Le choix des excipients repose sur des études de stabilité et de propriétés cicatrisantes qui ont pu être observées à partir d'une émulsion contenant des combinaisons très particulières
15 d'excipients.

C'est ainsi que l'on connaît une émulsion de type huile dans l'eau commercialisée sous la dénomination Biafine® par le Laboratoire MEDIX, en vue de son application topique pour le traitement des lésions cutanées
20 secondaires à des traitements radiothérapiques, ainsi que de brûlures du premier et du second degrés et de tout autre plaie cutanée non infectée.

Le but de la présente invention a été de perfectionner précisément cette émulsion, à laquelle tous les spécialistes dermatologiques s'accordent à
25 reconnaître des propriétés curatives tout à fait remarquables pour le traitement de divers types de lésions cutanées. Cependant, la Biafine '8', n'ayant pas d'action antiseptique ou antibactérienne, trouve son utilisation quelque peu limitée. En effet dans le traitement des plaies il est nécessaire, en plus du traitement à la Biafine®, de s'astreindre à des règles d'aseptie très

rigoureuses. Cette observation est tout particulièrement pertinente dans le cas de soins de plaies, dans des situations de médecine de masse où les pansements ne peuvent être renouvelés selon la séquence souhaitable.

5 Conformément à la présente invention, ces problèmes ont pu être résolus grâce à la mise au point d'une composition dermatologique et/ou cosmétologique dotée d'une activité antibactérienne de type antiseptique, destinée à être appliquée sur une peau lésée ou saine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une émulsion du type huile dans l'eau
10 contenant de la chlorhexidine base présente dans la phase huileuse de ladite émulsion et un sel de chlorhexidine présent dans la phase aqueuse de ladite émulsion, la concentration totale en chlorhexidine étant comprise entre 0,05 % et 1 % en poids, et contenant 0,025 à 1 % en poids d'un agent chélatant tel qu'un acide polyaminocarboxylique ou l'un de leurs sels.

15

La composition selon l'invention peut également contenir un ou plusieurs autres principes actifs associés, notamment choisis parmi les agents antiseptiques tels que les ammoniums quaternaires ou les agents antibactériens tels que par exemple les pénicillines.

20

Selon une caractéristique particulière de la présente invention, ce type de composition trouve son activité antibactérienne encore améliorée par l'introduction de 0,025 à 1% en poids d'un alcool aliphatique primaire, secondaire ou tertiaire et/ou d'un alcool phénylalkylique inférieur, c'est-à-
25 dire une partie alkylique contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et en particulier par l'introduction d'alcool benzylique, phényléthylique et phénylpropylique.

Selon un mode de mise en oeuvre particulièrement efficace de l'invention, les compositions contiennent simultanément de la chlorhexidine base dans la phase huileuse et un sel hydrosoluble de chlorhexidine dans la phase aqueuse, il pourra notamment s'agir du chlorhydrate, de l'acétate ou du digluconate.

Les émulsions, objet de la présente invention, contiennent environ 75% en poids d'eau purifié, environ 20 % de substances grasses et environ 5 % d'autres constituants additionnels, tels qu'agents antiseptiques, fongistatiques, liants, conservateurs, parfums, etc.

Il convient, en outre, de préciser que l'acide polyaminocarboxylique, ou bien l'un de ses sels, qui s'est révélé le plus efficace dans la pratique est l'EDTA disodique.

15

La composition selon l'invention peut être, en outre, caractérisée de façon plus précise par la formulation suivante:

		% en poids
20	a) Stéarate d'éthylène glycol	5,450
	b) Acide stéarique	3,625
	c) Palmitate de cétyle	0,350
	d) Paraffine solide	1,600
	e) Paraffine liquide légère	6,850
25	f) Perhydrosqualène	1,500
	g) Huile d'avocat	1,000
	h) Propylène glycol	2,300
	i) Alginate de trolamine et de sodium	0,702
	j) Trolamine	0,670

k)	Sorbate de potassium	0,134
l)	EDTA disodée	0,100
m)	Alcool benzylique	0,200
n)	Chlorhexidine	0,023
5 o)	Digluconate de chlorhexidine à 20 %	0,725
p)	Eau purifiée	Q.S.P. 100%

Une telle composition se caractérise par un pH voisin de la neutralité, une viscosité comprise entre 5.10⁻³ et 6 Pa.s. Elle présente, en outre, une balance
10 hydrophile/lipophile comprise entre 3 et 30.

On a ainsi observé que la phase huileuse d'une telle émulsion, avantageusement obtenue en utilisant comme agent tensio-actif du stéarate d'éthylène glycol et du stéarate de trolamine résultant de la neutralisation de
15 l'acide stéarique par de la trolamine, se présentait sous la forme de globules huileux de 2 à 20 µm, dispersés de façon homogène dans la phase aqueuse.

La présente invention s'étend également au procédé de fabrication d'une composition telle que définie précédemment. Ce procédé implique la mise en
20 oeuvre des opérations successives suivantes:

On prépare tout d'abord :

- i) une phase aqueuse comprenant les constituants suivants:
- Eau purifiée
 - 25 - Alginate de trolamine et de sodium
 - Trolamille
 - Sorbate de potassium
 - EDTA disodée, et éventuellement
 - Alcool benzylique,

ii) une phase huileuse comprenant les constituants suivants :

- Stéarate d'éthylène glycol
- Acide stéarique
- Palmitate de cétyle
- l'araffine solide
- Paraffine liquide légère
- Perhydrosqualène - huile d'avocat
- Propylène glycol, et éventuellement
- Chlorhexidine,

10

et l'on réalise une émulsion par dispersion de la phase huileuse dans la phase aqueuse dans des conditions d'agitation et de température appropriées et, le cas échéant, on ajoute à l'émulsion ainsi obtenue, en maintenant l'agitation et à une température comprise entre 70 et 50°C, une solution aqueuse de sel de chlorhexidine. Les phases aqueuses et/ou huileuse sont avantageusement préparées à une température voisine de l'ordre de 70°C.

15

Lors de la préparation de la phase aqueuse, les différents constituants sont ajoutés à l'eau purifiée, principalement l'alginate de sodium et la trolamine; il convient de préciser qu'il est avantageux d'ajouter l'EDTA disodique à la fin de cette opération pour favoriser sa solubilisation.

20

Lorsque la composition selon l'invention contient de la chlorhexidine base, cette dernière se trouve ajoutée à la phase huileuse en tant que dernier constituant de cette phase qui sera ultérieurement soumise à émulsification.

25

En revanche, lorsque la composition selon l'invention est destinée à contenir un sel hydrosoluble de chlorhexidine, ce dernier ne sera pas ajouté directement à la phase aqueuse car il risquerait de réagir notamment avec

l'EDTA disodique, ce qui conduirait à une précipitation suivie d'une hétérogénéité de l'émulsion se traduisant par une perte de stabilité dans le temps. La solution aqueuse de sel de chlorhexidine est en revanche ajoutée après formation de l'émulsion en maintenant son agitation et à une
5 température avantageusement comprise entre 20 et 50 C.

Partant de la Biafine®, la présente invention a eu pour but de mettre au point une composition constituant une véritable couverture antiseptique. On a donc songé à ajouter de la chlorhexidine à cette émulsion très particulière.
10 L'ajout de chlorhexidine à ce type d'émulsion s'est cependant heurtée à un certain nombre de préjugés. Tout d'abord, l'effet bactéricide susceptible d'être obtenu avec la chlorhexidine nécessite une application à une concentration minimale qui pouvait rapidement atteindre des seuils auxquels on observe des phénomènes d'irritation, en particulier dans le cas de
15 compositions sous la forme d'émulsion assurant une bonne rémanence au niveau de la peau. Au surplus, en présence de certains constituants anioniques de la Biafine®, par exemple des surfactifs, des agents épaississants, des conservateurs ou autres, l'introduction de chlorhexidine risquait de se heurter à différentes incompatibilités, notamment résultant de
20 réactions conduisant à des risques de démixtion de l'émulsion. Une perte de stabilité de ce type d'émulsion se traduit en général par l'obtention d'une consistance se présentant à l'état trop liquide.

Pour certaines applications particulières, il convenait notamment
25 d'envisager l'obtention d'une émulsion ayant une homogénéité au niveau de la couverture antiseptique. Ce type de composition se présentant sous la forme d'une émulsion implique donc deux phases de rémanence différente au niveau de la peau. La phase aqueuse d'une part est soumise davantage à des phénomènes d'évaporation et pénètre assez rapidement les couches basales

de la peau, alors que la phase huileuse reste davantage en surface et assure une rémanence du produit sur la peau. Dans certains cas particuliers, il peut donc être intéressant de prévoir l'introduction de chlorhexidine à la fois dans la phase huileuse sous la forme de la base libre, et dans la phase aqueuse sous la forme d'une solution d'un sel hydrosoluble.

La mise au point d'une formule dotée d'une bonne activité a nécessité une étude systématique très longue, étant donné que dans certains cas on observe des pertes d'activité importantes de la chlorhexidine et ceci notamment en raison de phénomènes d'inactivation de cet antiseptique par des produits organiques rejetés par les plaies, notamment des exsudats ou des sécrétats.

On savait enfin que la concentration minimale inhibitrice de la chlorhexidine augmentait de façon très significative en présence de certains alginates tel que l'alginate de sodium. Il est clair que, dans ce type d'émulsion, la présence d'alginate est essentielle et il est donc important de mettre au point une formulation conservant une activité antiseptique de la chlorhexidine.

Dans le cadre de cette étude, un très grand nombre de compositions ont été testées d'un point de vue bactériologique sur 52 bactéries.

Ces études ont été conduites non pas sur la base des germes utilisés dans les normes AFNOR jugées trop peu exigeantes pour l'instant, mais sur des germes dont certains sont des mutants devenus résistants à de nombreux antibiotiques et qui ont été prélevés sur des malades dans des services de chirurgie et de traitement de grands brûlés. La liste de ces germes est donnée ci-après. On y relèvera en particulier *P. cepacia*, qui est une bactérie très

résistante et qui lorsqu'elle est présente chez des grands brûlés, entraîne généralement, en cas de septicémie, une mort certaine.

Cependant les bactéries de référence CIP et ATCC ont aussi été testées.

5

Certaines bactéries présentaient vis à vis des antibiotiques un phénotype de résistance sauvage et d'autres un phénotype de résistance variable. Elles se répartissent de façon suivante:

10	8 Staphylococcus
	4 S. aureus
	4 S. epidermidis
	2 Streptocoques B
	7 Enterococcus
15	5 E. faecalis
	2 E. faecium
	5 Pseudomonas
	3 P. aeruginosa
	1 P. stutzeri
20	1 P. cepacia
	2 Xanthomonas maltophilia
	1 Alcaligenes xylosoxidans
	2 Acinetobacter
	1 A. baumannii
25	1 A. Lwoffii
	25 Entérobactéries
	5 Escherichia coli
	2 Klebsiella pneumoniae
	1 K. oxytoca

9

	2 <i>Enterobacter cloacae</i>
	1 <i>E. aerogenes</i>
	1 <i>Serratia marcescens</i>
	1 <i>Citrobacter freundii</i>
5	1 <i>C diversus</i>
	1 <i>Proteus mirabilis</i>
	3 <i>P. vulgaris</i>
	2 <i>Morganella morganii</i>
	1 <i>Providencia stuartii</i>
10	1 <i>Shigella sonnei</i>
	2 <i>Salmonella typhi</i>
	1 <i>S. enteridis.</i>

15 Comme cela apparaîtra à l'examen du tableau ci-après, certaines des compositions optimisées de la présente invention, ont permis la destruction de ce type de bactéries.

TABLEAU

EXEMPLE n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Stéarate d'éthylène glycol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acide stéarique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Palmitate de cétyle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Paraffine solide	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Paraffine liquide légère	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Perhydrosqualène	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Huile d'avocat	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Propylène glycol	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eau purifiée	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Alginate de trolamine et de sodium		X	1,404										
Alginat de sodium	0,7												
Trolamine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Digluconate de chlorhexidine en % de chlorhexidine base relatif dans leur pourcentage respectif	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2		0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2
Chlorhexidine % de chlorhexidine base relatif dans leur pourcentage respectif	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2		0,2	0,2	0,1	0,1	0,2
Ethylène diamine tétracétique disodée			0,4	0,2	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	
Alcool benzylique									0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
pH	7,22	7,15	6,78	7,18	6,91	6,83	7,14	6,91	7,06	7,06	7,00	7,14	7,13
Nbre de germes résistants sur 60	32	30	6	6	3	2	1	1	0	0	0	0	26

REVENDICATIONS

1. Composition dermatologique et/ou cosmétologique dotée d'une activité antibactérienne de type antiseptique, destinée à être appliquée
5 sur une peau lésée ou saine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une émulsion du type huile dans l'eau contenant de la chlorhexidine base présente dans la phase huileuse de ladite émulsion et un sel de chlorhexidine présent dans la phase aqueuse de ladite émulsion, la concentration totale en chlorhexidine étant comprise entre 0,05 % et
10 1 % en poids, et contenant 0,025 à 1 % en poids d'un agent chélatant tel qu'un acide polyaminocarboxylique ou l'un de leurs sels.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, 0,025 % à 1 % en poids d'un alcool aliphatique primaire,
15 secondaire ou tertiaire et/ou d'un alcool phénylalkylique inférieur, tel que les alcools benzylique, phényléthylique et phénylpropylique.
3. Composition selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'à ce titre de sel d'acide polyaminocarboxylique elle contient de l'EDTA
20 disodique.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient simultanément de la chlorexidine base dans une phase huileuse et un sel hydrosoluble de chlorhexidine dans la phase aqueuse.
25
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient environ 75 % en poids d'eau purifiée, environ 20 % de substances grasses et environ 5 % d'autres constituants additionnels, tels qu'agents antiseptiques, fongistatiques, liants, conservateurs, parfums.
30
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient des agents tensio-actifs comprenant du stéarate d'éthylène glycol et du stéarate de trolamine résultant de la neutralisation de l'acide stéarique par la trolamine.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée par la formule suivante :

		% en poids
5	a) Stéarate d'éthylène glycol	5,450
	b) Acide stéarique	3,625
	c) Palmitate de cétyle	0,350
	d) Paraffine solide	1,600
	e) Paraffine liquide légère	6,850
10	f) Perhydrosqualène	1,500
	g) Huile d'avocat	1,000
	h) Propylène glycol	2,300
	i) Alginate de trolamine et de sodium	0,702
	j) Trolamine	0,670
15	k) Sorbate de potassium	0,134
	l) EDTA disodée	0,100
	m) Alcool benzylique	0,200
	n) Chlorhexidine	0,023
	o) Digluconate de chlorhexidine à 20 %	0,725
20	p) Eau purifiée	QS.P. 100%

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle présente un pH voisin de 7.

25 9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle se présente une viscosité comprise entre $5 \cdot 10^{-3}$ et 6 Pa.s.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'elle présente une balance hydrophile/lipophile comprise entre 3 et 30.

30

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'elle présente sous la forme d'une dispersion homogène de globules de phase huileuse de 2 à 20 μm dans la phase aqueuse.

12. Procédé de fabrication d'une composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'on prépare :

- 5 i) une phase aqueuse comprenant les constituants suivants :
Eau purifiée
Alginate de trolamine et de sodium
Trolamine
Sorbate de potassium
EDTA disodée, et éventuellement
10 Alcool benzylique
- ii) une phase huileuse comprenant les constituants suivants :
Stéarate d'éthylène glycol
Acide stéarique
15 Palmitate de cétyle
Paraffine solide
Paraffine liquide légère
Perhydrosqualène
Huile d'avocat
20 Propylène glycol, et éventuellement
Chlorhexidine base

25 et en ce que l'on réalise une émulsion par dispersion de la phase huileuse dans la phase aqueuse dans des conditions d'agitation et de température appropriées et on ajoute à l'émulsion ainsi obtenue, en maintenant l'agitation à une température comprise entre 20 et 50° C, une solution aqueuse de sel de chlorhexidine.

30 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que les différents constituants de la phase aqueuse sont ajoutés à l'eau purifiée sous une forte agitation, à une température de l'ordre de 70°C.

14. Procédé selon l'une des revendications 12 et 13, caractérisé en ce que l'EDTA disodée est ajoutée en dernier lieu lors de la préparation de la phase aqueuse.

5 15. Procédé selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que l'on prépare la phase huileuse par mélange entre eux de ses différents constituants à une température de l'ordre de 70°C conduisant à une phase huileuse fondue.

10 16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la chlorhexidine est ajoutée en dernier lieu.

17. Procédé selon l'une des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que l'émulsification est réalisée à une température de l'ordre de 70°C.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PLT/FR 96/01393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/155 A61K47/18 A61K7/48 A01N47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 539 771 A (QUINODERM LTD) 7 February 1979 see page 2, line 104 - page 3, line 1 see page 3, line 74 - line 78 ---	1,3,5,10
X	GB 2 076 286 A (QUINODERM LTD ET AL) 2 December 1981 see page 1, line 31 - line 35 see page 2, line 43 - line 47 see page 3, line 1 - line 30 see page 4, line 5 - line 8 ---	1,3,5,10
X	EP 0 535 446 A (BONISCONTRO E GAZZONE SRL) 7 April 1993 see page 2, line 1 - line 9 see page 2, line 19 - line 24 see page 3; example 3 ---	1,3,10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 1997

Date of mailing of the international search report

06.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (- 31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/01393

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Vidal 1995" April 1995, EDITIONS DU VIDAL, PARIS XP002005902 see page 188 ---	7
A	GB 1 481 561 A (FISONS LTD) 3 August 1977 see page 2; example 12 ---	12
A	J. SOC. COSMET. CHEM., vol. 34, no. 3, 1983, HAMBURG, pages 137-150, XP002005901 SAUERMAN G. ET AL: "Diffusion of preservatives in O/W emulsions" see page 137 - page 138 ---	4
A	US RE32300 A (GORMAN W.G. ET AL) 2 December 1986 see column 10; example 5 ---	2
A	EP 0 231 080 A (ICI PLC) 5 August 1987 see page 8; table 2 -----	2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/01393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-1539771	07-02-79	BE-A- 872627 DE-A- 2900740 FR-A- 2443837 LU-A- 80636	30-03-79 24-07-80 11-07-80 09-04-79
GB-A-2076286	02-12-81	GB-A- 2076285 US-A- 4485091	02-12-81 27-11-84
EP-A-535446	07-04-93	IT-B- 1249711	09-03-95
GB-A-1481561	03-08-77	NONE	
US-A-RE32300	02-12-86	AT-T- 5330 AU-A- 6118180 CA-A- 1168949 EP-A- 0024031 HK-A- 3089 JP-A- 56032598 US-A- 4420484	15-12-83 19-02-81 12-06-84 18-02-81 20-01-89 02-04-81 13-12-83
EP-A-231080	05-08-87	AU-B- 602665 AU-A- 6715687 BE-A- 906147 FR-A- 2592763 JP-A- 1104003	25-10-90 23-07-87 01-07-87 17-07-87 21-04-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D^e demande internationale No

PCT/FR 96/01393

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 6 A61K31/155 A61K47/18 A61K7/48 A01N47/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 6 A61K A01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	GB 1 539 771 A (QUINODERM LTD) 7 Février 1979 voir page 2, ligne 104 - page 3, ligne 1 voir page 3, ligne 74 - ligne 78 ---	1,3,5,10
X	GB 2 076 286 A (QUINODERM LTD ET AL) 2 Décembre 1981 voir page 1, ligne 31 - ligne 35 voir page 2, ligne 43 - ligne 47 voir page 3, ligne 1 - ligne 30 voir page 4, ligne 5 - ligne 8 ---	1,3,5,10
X	EP 0 535 446 A (BONISCONTRO E GAZZONE SRL) 7 Avril 1993 voir page 2, ligne 1 - ligne 9 voir page 2, ligne 19 - ligne 24 voir page 3; exemple 3 ---	1,3,10

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 Janvier 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

0 6. 02 97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tél. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax (- 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De... de Internationale No

PLI/FR 96/01393

C(nale) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	"Vidal 1995" Avril 1995 , EDITIONS DU VIDAL , PARIS XP002005902 voir page 188 ---	7
A	GB 1 481 561 A (FISONS LTD) 3 Août 1977 voir page 2; exemple 12 ---	12
A	J. SOC. COSMET. CHEM., vol. 34, no. 3, 1983, HAMBURG, pages 137-150, XP002005901 SAUERMANN G. ET AL: "Diffusion of preservatives in O/W emulsions" voir page 137 - page 138 ---	4
A	US RE32300 A (GORMAN W.G. ET AL) 2 Décembre 1986 voir colonne 10; exemple 5 ---	2
A	EP 0 231 080 A (ICI PLC) 5 Août 1987 voir page 8; tableau 2 -----	2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Indice Internationale No
PCT/FR 96/01393

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A-1539771	07-02-79	BE-A- 872627	30-03-79
		DE-A- 2900740	24-07-80
		FR-A- 2443837	11-07-80
		LU-A- 80636	09-04-79

GB-A-2076286	02-12-81	GB-A- 2076285	02-12-81
		US-A- 4485091	27-11-84

EP-A-535446	07-04-93	IT-B- 1249711	09-03-95

GB-A-1481561	03-08-77	AUCUN	

US-A-RE32300	02-12-86	AT-T- 5330	15-12-83
		AU-A- 6118180	19-02-81
		CA-A- 1168949	12-06-84
		EP-A- 0024031	18-02-81
		HK-A- 3089	20-01-89
		JP-A- 56032598	02-04-81
		US-A- 4420484	13-12-83

EP-A-231080	05-08-87	AU-B- 602665	25-10-90
		AU-A- 6715687	23-07-87
		BE-A- 906147	01-07-87
		FR-A- 2592763	17-07-87
		JP-A- 1104003	21-04-89
